



Société Française
de Microbiologie

Réseau de pharmacologie
et virologie médicale

Version 1 _ 12/06/2023

Recommandations relatives aux indications médicales du génotypage par séquençage des virus respiratoires dont le SARS-CoV-2

Groupe d'experts :

Société Française de Microbiologie (SFM) : Pr Sonia Burrel (Virologie, CHU Bordeaux), Dr Sylvie Pillet (Virologie, CHU Saint-Etienne)

Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H) : Pr Jean-Winoc Decusser (Hygiène hospitalière, APHP Mondor)

ANRS Maladies Infectieuses Emergentes (ANRS MIE) : Pr Slim Fourati (Virologie, APHP Mondor), Pr Marie-Anne Rameix-Welti (Virologie, APHP Ambroise Paré - Institut Pasteur Paris), Pr Astrid Vabret (Virologie, CHU Caen), Dr Quentin Le Hingrat (Virologie, APHP Bichat-Claude Bernard), Dr Audrey Mirand (Virologie, CHU Clermont-Ferrand), Dr Ilka Engelmann (Virologie, CHU Montpellier), Dr Stéphane Marot (Virologie, APHP Pitié-Salpêtrière), Dr Georges Dos Santos (Virologie, CHU Fort-de-France); Dr Maud Salmons (Virologie, APHP Saint-Louis)

Dans le contexte de l'évolution de la pandémie de la COVID-19, un groupe de travail représenté par la SF2H, la SFM et le réseau de virologie de l'ANRS-MIE s'est réuni le 24/05/2023 afin de redéfinir **les indications du séquençage des génomes du SARS-CoV-2 et des autres virus respiratoires (dont grippe et virus respiratoire syncytial (VRS)) à visée médicale**. Le séquençage réalisé dans le cadre de la surveillance de l'évolution des virus ne sera pas abordé.

Ces recommandations font suite à une demande de différents acteurs nationaux (laboratoires hospitaliers/ autorités de santé) de préciser ces indications dans un contexte général de sortie de crise. La pandémie de COVID-19 a permis de démocratiser le séquençage du SARS-CoV-2 et d'en apprécier les apports pour la prise en charge des patients. Ces données sont applicables à d'autres virus responsables d'infections respiratoires parfois sévères (notamment les virus de la grippe et le VRS).

Ces recommandations doivent être adaptées aux particularités des établissements hospitaliers, aux spécificités des services cliniques et aux procédures d'hygiène locales et devront être réévaluées en fonction de la situation épidémique.

En l'absence de recommandations récentes des sociétés savantes, le groupe de travail s'appuie sur les points suivants :

- Impact de la variabilité génétique des virus respiratoires sur les performances des tests diagnostiques moléculaires. Par le passé, plusieurs tests moléculaires ont été mis en défaut par des mutations ponctuelles du génome viral par exemple pour la rougeole ¹, la grippe H3N2 ² ou encore le SARS-CoV-2 ³⁻⁵.

- Nécessité de discerner les infections persistantes des réinfections chez les patients immunodéprimés^{6,7} (voir aussi <https://covdb.stanford.edu/search-drdb/selection-data/>)

- Impact de la variabilité génétique des virus sur la sensibilité aux traitements antiviraux, sur la capacité d'échappement à la neutralisation par les anticorps post-infectieux, vaccinaux ou monoclonaux thérapeutiques, ou encore sur la transmission ou la virulence ⁸⁻¹⁰. Le CDC souligne notamment l'intérêt du séquençage du SARS-CoV-2 pour l'évaluation de l'efficacité des traitements (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/genomic-surveillance.html> le 01-06-2023).

Le groupe de travail recommande la réalisation d'un génotypage des virus respiratoires en particulier SARS-CoV-2, grippe et VRS dans les situations suivantes :

- **Suspicion de variants sur la base de tests diagnostiques moléculaires** (Mise en défaut des tests : Discordance de tests diagnostic moléculaire). **Objectifs : confirmer le diagnostic et suivre les performances des techniques diagnostiques.** Le groupe d'expert souligne l'importance de transmettre les échantillons cliniques au CNR des virus respiratoires pour séquençage ou le cas échéant de lui communiquer rapidement les résultats du séquençage.

- **Suivi d'une infection persistante / suspicion de réinfection chez l'individu immunodéprimé.** **Objectifs : discerner une infection persistante d'une réinfection, documenter la sélection de variants.** Le groupe recommande la réalisation de prélèvements respiratoires hauts et bas, dont la fréquence est à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire.

- **Investigation de clusters atypiques à la demande de l'équipe opérationnelle d'hygiène ou de toute personne prenant en charge la diffusion associée aux soins des pathogènes.** **Objectifs : documenter les clusters avec des caractéristiques particulières** (par exemple, échappement inattendu à la vaccination dans un établissement de soin, suspicion de transmission atypique...).

- **Suivi thérapeutique pour les patients hospitalisés entrant dans les indications d'un traitement antiviral.** **Objectifs : documenter la sensibilité à un traitement antiviral et mettre en évidence des mutations de résistance.**

- **Caractérisation d'une souche associée à un cas sévère admis en réanimation.** **Objectifs : identifier des variants particulièrement virulents.** Ce séquençage peut être réalisé localement ou par les réseaux de surveillance.

Références

1. Dina, J. *et al.* True Measles Cases Undetected by Reverse Transcription-PCR (RT-PCR): Effect of Genetic Variability on Assay Sensitivity Needs To Be Regularly Surveyed. *Journal of clinical microbiology* vol. 57 at <https://doi.org/10.1128/JCM.00341-19> (2019).
2. Jørgensen, R. L. *et al.* Emergence of circulating influenza A H3N2 viruses with genetic drift in the matrix gene: be alert of false-negative test results. *APMIS* **130**, 612–617 (2022).
3. Miguères, M. *et al.* Evaluation of two RT-PCR screening assays for identifying SARS-CoV-2 variants. *J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol.* **143**, 104969 (2021).
4. Amato, L. *et al.* Multiple detection and spread of novel strains of the SARS-CoV-2 B.1.177 (B.1.177.75) lineage that test negative by a commercially available nucleocapsid gene real-time RT-PCR. *Emerg. Microbes Infect.* **10**, 1148–1155 (2021).
5. Bal, A. *et al.* Two-step strategy for the identification of SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 and other variants with spike deletion H69-V70, France, August to December 2020. *Euro Surveill. Bull. Eur. sur les Mal. Transm. = Eur. Commun. Dis. Bull.* **26**, (2021).
6. Turbett, S. E. *et al.* Distinguishing Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Persistence and Reinfection: A Retrospective Cohort Study. *Clin. Infect. Dis.* **76**, 850–860 (2023).
7. Chaguza, C. *et al.* Accelerated SARS-CoV-2 intrahost evolution leading to distinct genotypes during chronic infection. *Cell reports. Med.* **4**, 100943 (2023).
8. Carabelli, A. M. *et al.* SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. *Nat. Rev. Microbiol.* **21**, 162–177 (2023).
9. Behillil, S. *et al.* Oseltamivir Resistance in Severe Influenza A(H1N1)pdm09 Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome: A French Multicenter Observational Cohort Study. *Clin. Infect. Dis. an Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **71**, 1089–1091 (2020).
10. Peeples, M. E. & Thongpan, I. Nirsevimab-resistant respiratory syncytial virus strains are rare but there. *Lancet Infect. Dis.* (2023) doi:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00137-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00137-8).